

**DIE AKTIVITÄT
DER ALKALISCHEN SERUMPHOSPHATASE IN
ABHÄNGIGKEIT DES ALTERSVERLAUFS IM KINDESALTER**

von
Jürgen Fligge
aus
Allenstein

1970 № 493

Aus der Chirurgischen Klinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. med. G. Hegemann

**DIE AKTIVITÄT
DER ALKALISCHEN SERUMPHOSPHATASE IN
ABHÄNGIGKEIT DES ALTERSVERLAUFS IM KINDESALTER**

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt
von
Jürgen Fligge
aus
Allenstein

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät der
Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. W. Schiefer

Referent: Prof. Dr. G. Hegemann

Tag der mündlichen Prüfung: 10. 11. 1970

Herrn Professor Dr. med. G. Hegemann
Direktor der Chirurgischen Klinik der
Universität Erlangen-Nürnberg, danke ich,
daß ich die Arbeit in seinem Hause durch-
führen durfte.

Herrn Dr. med. Günter H. Willital,
wissenschaftlicher Assistent auf der Kinder-
chirurgischen Station der Chirurgischen
Universitätsklinik Erlangen-Nürnberg, möchte
ich meinen besonderen Dank aussprechen für
die Anregung zur Bearbeitung dieses Themas
und für seine Unterstützung in wissenschaftlichen
Belangen.

Inhaltsübersicht:

- I. Einführung
- II. Verteilung der alkalischen Phosphatase
in den einzelnen Organen
- III. Funktion der alkalischen Phosphatase
- IV. Veränderung der Aktivität der alkalischen
Serumphosphatase und ihr morphologisches
Äquivalent
 - A) Erhöhung der alkalischen Phosphatase
 - B) Erniedrigung der alkalischen Phosphatase
- V. Diagnostische Aussagekraft
- VI. Bestimmungsmethoden
- VII. Untersuchungstechnik
- VIII. Eigene Untersuchungen
- IX. Mathematische Grundlagen
 - 1. Prüfung auf Ausreißer
 - 2. Untersuchung auf Normalverteilung
 - 3. Prüfung auf Gleichheit zwischen den Geschlechtern

4. Prüfung auf Gleichheit der benachbarten
Gruppen

5. Zusammenfassung von Jahrgängen zu Alters-
gruppen

X. Normalwerte der alkalischen Serumphosphatase

XI. Diskussion

XII. Zusammenfassung

XIII. Literaturangaben



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548828_0060

I. Einführung

Die Phosphatasen gehören zur Gruppe der Hydrolasen und wiederum zu deren Untergruppe den Esterasen (50). Sie spalten Phosphorsäure-Mono-Ester in Phosphorsäure und Alkohol. Die alkalische Phosphatase hat ein Wirkungsoptimum bei einem pH von 9,5 (50). Im menschlichen Organismus laufen zahlreiche chemische Reaktionen ab, die an einen, dem Organismus eigenen Katalysator gebunden sind. Die Katalysatoren dieser Biokatalysen sind die Fermente bzw. Enzyme (50).

Die Enzyme bestehen aus Aminosäureketten, deren aktives Zentrum durch eine bestimmte Aminosäuregruppierung gebildet wird. KORNER wies die alkalische Phosphatase mittels Elektrophorese in α 1, α 2 und β -Fraktionen der Globuline und im Albumin nach. Er nimmt an, daß sich die alkalische Phosphatase in den verschiedenen Eiweißfraktionen von verschiedenen Geweben herleitet (32).

Zum Ablauf einer Enzymreaktion werden noch die sog. Coenzyme (DP, TPN, etc.) oder Vitamine (z.B. B_1 - Abkömmlinge) benötigt (14).

Anorganische Ionen wirken als Aktivatoren; so kann z.B. die Aktivität der alkalischen Phosphatase durch Magnesiumionen erheblich gesteigert werden (1, 24, 34). Die Fermente werden im Zellinneren synthetisiert, sie finden sich frei im Protoplasma oder strukturell an die

Mitochondrien gebunden (28). Die Phosphatasen regulieren im wesentlichen den Phosphorhaushalt im menschlichen Organismus. Die alkalische Phosphatase vom Typ A I - Nomenklatur nach FOLLEY u. KAY - (19) setzt aus organischen Verbindungen anorganischen Phosphor frei und kommt in wechselnden Konzentrationen in allen Organen des Menschen vor (6, 24).

II. Verteilung der alkalischen Phosphatase in den einzelnen Organen.

Besonders hoch ist die Konzentration der alkalischen Phosphatase in den Osteoblasten, der Darmschleimhaut, der Leber, der Nierenrinde und den Leukozyten, was durch histochemische Untersuchungen bekannt ist (11, 22, 30, 36).

Neben den Osteoblasten wird die Leber als Hauptbildungs-ort der alkalischen Phosphatase angesehen. SEBESTA und Mitarbeiter (47) bewiesen bei isolierten, durchströmten Katzenlebern, daß die Leber nicht nur ein reines Exkretionsorgan für die alkalische Phosphatase ist, sondern auch an der Bildung dieses Ferments beteiligt ist. Der Ort der alkalischen Phosphatasebildung wurde erst mit Hilfe des Elektronenmikroskops und histochemischer Untersuchungen erkannt. RONDEZ und RÜTTNER (41) zeigten an Hand von primären Schädigungen der Leberzellmembran eine starke alkalische Phosphataseaktivitätsvermehrung. Zahlreiche Untersucher hatten vorher nachgewiesen, daß die Serumphosphatasen durch die Leberzellen und die Gallenwege und schließlich über die Gallengänge in den Darm ausgeschieden werden (5, 12, 45).

Die Differenz zwischen den aus den verschiedenen Organen in das Blut übergetretenen Isoenzymen und der über die Galle ausgeschiedenen alkalischen Phosphatase bezeichnet man als die alkalische Phosphatase im Serum. Der Übertritt ins Blut wird durch Zerstören der Zellmembran bzw. einer Permeabilitätsänderung derselben ermöglicht (28).

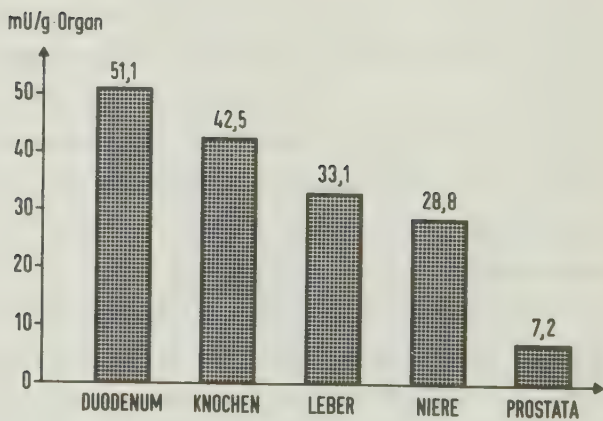


Abb. 1 Zusammenstellung der Verteilung der alkalischen Phosphatase in den einzelnen Organen.

III. Funktion der alkalischen Phosphatase.

Die Funktion der alkalischen Phosphatase ist in vielen Punkten ungeklärt. Es wird angenommen, daß die alkalische Phosphatase im Darmsaft an dem Abbau der Lipide, Nukleotide und Zuckerphosphate teilnimmt (50). Im Kohlehydratstoffwechsel wird bei der Spaltung von Glucophosphat in Glucose und Phosphat, sowie bei der Bereitstellung harnfähiger Phosphate in den Nieren der alkalischen Phosphatase eine bedeutende Rolle zuerkannt (46). Nach neueren Gesichtspunkten kommt der alkalischen Phosphatase ein wesentlicher Anteil an der Knochenbildung zu: im Gegensatz zur Hypothese nach ROBINSON (40) soll sie weniger an der Fällung und der Kristallisation von Knochensalzen, als vielmehr an der Bildung der Proteinmatrix des Knochengewebes beteiligt sein (10, 15, 56). Die als biologische Substrate der alkalischen Phosphatase aufzufassenden Phosphorsäureester und freien Nukleotide des Blutes bilden in den Blutzellen - dort sind sie überwiegend lokalisiert - möglicherweise ein Phosphatreservoir für den Körper (20, 25). Es wurde weiterhin beobachtet, daß extreme Erniedrigungen dieses Ferments im Darm, in der Leber und der Niere, wie z.B. bei der Hypophosphatasie, ohne Funktionsstörungen dieser Organe einhergeben können (16, 38, 57).

IV. Veränderung der Aktivität der alkalischen Serum- phosphatase und ihr morphologisches Äquivalent.

Der Serumspiegel der alkalischen Phosphatase ist von verschiedenen Faktoren abhängig:

A. Erhöhung der alkalischen Phosphatase

1. Bei allen Vorgängen mit gesteigertem Zellstoffwechsel ist der Phosphatasegehalt des Serums erhöht. Dies ist bereits unter physiologischen Bedingungen, z.B. bei körperlicher Belastung festzustellen (2, 43, 44). Entsprechende Fermenterhöhungen manifestieren sich daher bei pathologischen Organveränderungen, die reich an diesem Ferment sind. Isoenzymuntersuchungen geben darüber Aufschluß.
2. Bei Osteopathien mit erhöhter Osteoblastentätigkeit findet man weiterhin erhöhte Serumspiegel des Ferments. Dies ist der Fall beim Morbus RECKLINGHAUSEN und beim Morbus PAGET, beim Hyperparathyreoidismus und bei Metaplasien des Knochensystems wie beim Carcinom, Myelom, bei der Leukämie und der Retikuloendotheliose (16, 33). Von besonderer Bedeutung ist die alkalische Phosphatase für die Diagnose und den Verlauf der Rachitis und Osteomalazie. Nach DELORY und KING (13) liegen bei diesen Erkrankungen extreme Erhöhungen des Ferments vor (4).
3. Bei Leber- und Gallenwegserkrankungen beobachtet man ebenfalls einen erhöhten Serumspiegel der alkalischen Phosphatase. Nach POPPER und

SCHAFFNER (37) ist die starke Aktivitätserhöhung des Ferments vorwiegend auf die Cholestase zurückzuführen. Dabei ist nicht nur die mechanische Rückstauung extrahepatisch gebildeter alkalischer Phosphatase, sondern die Neubildung durch proliferierte Gallenkanälchen für den Fermentanstieg verantwortlich (16, 33).

B. Erniedrigung der alkalischen Phosphatase

Bei der Hypothyreose, bei florider Coeliakie und vor allem bei der Hypophosphatasie ist der Serumspiegel der alkalischen Phosphatase gesenkt (16, 57).

V. Diagnostische Aussagekraft

Im Rahmen der Enzymdiagnostik nimmt bei bestimmten pädiatrischen und kinderchirurgischen Krankheitsbildern die alkalische Serumphosphatase eine wichtige Rolle ein, die im Zusammenhang mit anderen Laborwerten zur differentialdiagnostischen Klärung dieser Krankheitsbilder verwertet werden kann. WEBER erhebt die Forderung, daß neben der alkalischen Phosphatase gleichzeitig die Leucin-Amino-peptidase bestimmt werden sollte, was die Differentialdiagnose zwischen Osteopathien und Leberparenchym-erkrankungen sowie Gallenwegserkrankungen erleichtert. Hierdurch erfährt die Aussagekraft und die diagnostische Bedeutung der Aktivität der alkalischen Serumphosphatase eine wesentliche Steigerung.

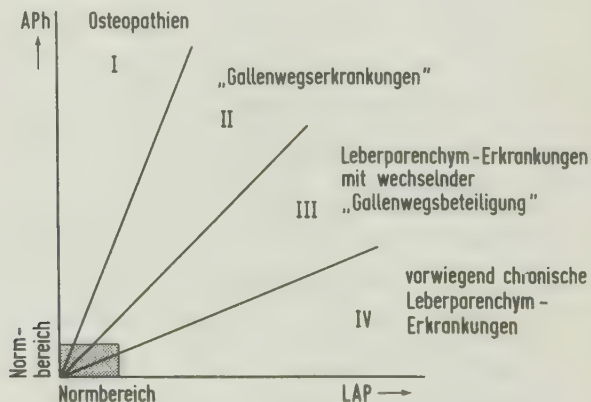


Abb. 2 Bedeutung der alkalischen Phosphatase und der Leucinamino-peptidase (LAP) zur Klärung verschiedener Krankheitsbilder

VI. Bestimmungsmethoden

Zum Nachweis der Aktivität der alkalischen Phosphatase im Serum existieren zahlreiche Verfahren. Sie unterscheiden sich durch die Verwendung verschiedener Phosphatsubstrate und durch die verschiedenen Definitionen der jeweiligen Enzymaktivitäten stark voneinander.

a) Methode nach

BESSEY-LOWRY-BROCK bzw. ANDERSCH

(Normalwert: 0,8 - 2,5 mMol E)

Substrat: p-Nitrophenylphosphat

Definition der Enzymeinheit: 1 E=Enzymmenge in 1000 ml
Serum, die in 1 h bei 37°
1 m Mol (= 140 mg)
p-Nitrophenol freisetzt

b) Methode nach

HUGGINS-TALALAY (Normalwert: 5,0 - 13,7 HE)

Substrat: Phenolphthalein

Definition der Enzymeinheit: 1 E=Enzymmenge in 1000 ml
Serum, die in 1 h bei 37°
0,1 mg Phenolphthalein
spaltet

c) Methode nach

BODANSKY (Normalwert: 2 - 5 BE; Kleinkind 4 - 14 BE)

Substrat: Na-beta-Glyzerophosphat

Definition der Enzymeinheit: 1 E=Enzymmenge in 1000 ml
Serum, die in 1 h (bei
saurer Ph. in 24 h)
1 mg P abspaltet

d) Methode nach

KING-ARMSTRONG, bzw. GUTMAN-GUTMAN (Normalwert: 4 - 10 KAE)

Substrat: Dinatriumphenylphosphat

Definition der Enzymeinheit: 1 E=Enzymmenge in 1000 ml

Serum, die in 15' (bei saurer

Ph. in 60') 1 mg Phenol

freisetzt

(8, 9, 29, 31)

Daher fallen die Werte der Phosphatase je nach angewandter Untersuchungsmethode sehr unterschiedlich aus. Es gibt zwar empirisch ermittelte Umrechnungsfaktoren, aber auch diese können, abgesehen vom Aufwand einer solchen Umrechnung, nur einen annähernden Vergleich vermitteln.

Heute setzt sich immer mehr das Verfahren mit p-Nitrophenylphosphat durch, bzw. die Umrechnung auf die als 1 Mol/min/1000 ml definierte internationale Aktivitätseinheit U:

Eine internationale Einheit ist die Enzymmenge, die 1 Mol p-Nitrophenol in einer Minute freisetzt.

Bezogen auf 37 Grad C und ein ml Serum = 1 m U, die internationale Millieinheit.

Hier einige Faktoren zur Umrechnung der verschiedenen Einheiten auf m U:

1 Einheit nach BESSEY-LOWRY x 0,016 = mU

1 Einheit nach KING-ARMSTRONG x 0,0071 = mU

1 Einheit nach BODANSKY x 0,0054 = mU

(26, 28)

VII. Untersuchungstechnik

In immer größerem Maße setzt sich in der Labordiagnostik das Arbeiten mit dem sog. Autoanalyser durch. Es erscheint uns daher sinnvoll, den altersabhängigen Verlauf der Aktivität der alkalischen Phosphatase im Serum von Kindern an Hand dieses Verfahrens zu untersuchen. Dabei liegt dieser Untersuchung die Methode nach BESSEY, LOWRY und BROCK zugrunde. Als Reagenzien verwandten wir die Biochemica-Test-Combination der Firma C.F. Boehringer und Söhne, Mannheim.

1. Alkalischer Puffer (0,05 M Glycinpuffer, pH = 10,5;
mit Zusatz von 0,0005 M MgCl_2)
2. Substrat: 0,05 M Glycinpuffer, pH = 10,5;
0,0005 M MgCl_2 ; 0,0055 M p-Nitrophenylphosphat)

An Hand des Fließdiagramms für die Bestimmung der alkalischen Phosphatase mit dem Autoanalyser sei dieses Verfahren kurz erläutert (siehe Abb. 3).

Das zu untersuchende Serum wird in den Probennehmer eingesetzt. Serum und Puffersubstratgemisch, sowie Luft werden mit der Dosierpumpe in eine Mischspirale M I gebracht, um dann in das Heizbad zu gelangen, wo die Mischung auf 37 Grad C erwärmt wird. Im Dialysator wird das Gemisch enteiweißt. Inzwischen wurde p-Nitrophenylphosphat durch die im Serum enthaltene Phosphatase in Phosphat und p-Nitrophenol gespalten. In diesem Zustand trifft die Lösung in D0 mit der 0,02 n NaOH zusammen und wird in Mischspirale 2 mit ihr vermischt. Hierbei bildet sich ein gelber Farbkomplex zwischen p-Nitrophenol und NaOH, dessen Intensität im Colorimeter fotometrisch gemessen

wird. Die freigesetzte p-Nitrophenolmenge ist proportional der Phosphataseaktivität. Damit ist die Farbintensität des Farbkomplexes ein Maß für die Aktivität der alkalischen Phosphatase in dem zu untersuchenden Serum. Die Intensität wird vom Colorimeter auf einen Kurvenschreiber übertragen. Mit Hilfe vorher angefertigter Eichkurven, die von einer p-Nitrophenolstandardlösung in einer Verdünnungsreihe angefertigt wurden, kann nun die Aktivität der im untersuchten Serum befindlichen alkalischen Phosphatase abgelesen werden.

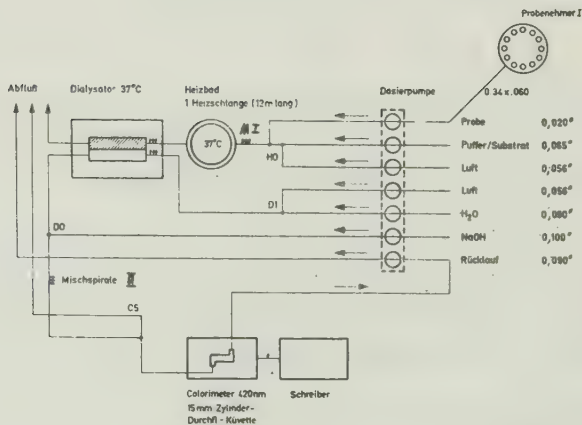


Abb. 3 Schema des Fließdiagramms für die Bestimmung der alkalischen Phosphatase mit dem Autoanalyser.

VIII. Eigene Untersuchungen

Auf Grund der relativ spärlichen und divergierenden Angaben über Normalwerte der alkalischen Phosphatase im Neugeborenen-, Säuglings- und Kleinkindesalter haben wir versucht, mit dem autoanalyser Normalwerte festzulegen. Dabei war zu überprüfen, ob

1. ein für das jeweilige Geschlecht unterschiedlicher Verlauf der alkalischen Phosphatase zu beobachten war,
2. eine Altersabhängigkeit der Fermentaktivität vorlag.

Unsere Kasuistik umfaßt 239 Kinder im Alter von 0 - 14 Jahren; von 21 Neugeborenen wurde das Serum aus Nabelschnurblut gewonnen.⁺⁾ Bei den übrigen Kindern wurde es durch Venenpunktion entnommen. Das Serum wurde innerhalb von 2 Stunden abzentrifugiert und eingefroren. Am nächsten Tag erfolgte dann die Enzymaktivitätsbestimmung.

⁺⁾ Herrn Professor Dr. O. Hornstein, Direktor der Universitätsklinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten, Erlangen, Herrn Professor Dr. K.G. Ober, Direktor der Universitätsfrauenklinik, Erlangen, und Herrn Professor Dr. E. Schreck, Direktor der Universitätsaugenklinik, Erlangen, sei für ihre Bereitwilligkeit, daß von den kleinen Patienten Blut abgenommen wurde, herzlich gedankt.

Wir achteten streng darauf, daß nur Blut von Kindern entnommen wurde, die keinerlei Anhaltspunkte für Osteomalazien, juvenile Knochencysten, Rachitis, Trichterbrust usw., sowie Erkrankungen des hepatobiliären Systems boten. Kinder mit frischen Frakturen oder Frakturen in der Anamnese wurden ebenfalls von der Untersuchung ausgeklammert. Die Kinder mußten also im Sinne der Aktivität der alkalischen Serumphosphatase "gesund" sein. Die Blutentnahme wurde im Januar, Februar und März 1970 vorgenommen. Also in einer Zeit mit mittlerer Wachstumstätigkeit (52). Größe und Gewicht eines jeden Probanden wurden bestimmt und mit Hilfe eines Somatogramms festgestellt, ob diese Größen im Bereich der 2-Sigmagrenze lagen. Dabei ergab sich, daß 9 Kinder diese Grenze sehr deutlich nach oben überschritten. Wir klammerten diese Kinder daraufhin aus unseren statistischen Berechnungen aus, da sie sich im Bezug auf das Wachstum und damit die Osteoblastentätigkeit nicht normal verhielten. Auf den Zusammenhang zwischen Somatogramm und Enzymaktivität der alkalischen Phosphatase im Serum dieser Kinder wird später eingegangen. Ein weiteres Untersuchungsergebnis wurde von uns ausgeklammert, weil es sich dabei, wie eine Prüfung (s.u.) zeigte, um einen Ausreißer im statistischen Sinne handelte. Es standen uns also insgesamt 229 Befunde zur Auswertung zur Verfügung. Davon stammten 148 von Knaben, 60 von Mädchen und 21 aus dem Nabelschnurblut Neugeborener, die nicht nach dem Geschlecht differenziert wurden.

IX. Mathematische Grundlagen

1. Prüfung auf Ausreißer.

Wie bereits erwähnt, führten wir die sog. Prüfung auf Ausreißer durch. Dabei rechnet man nach der Formel:

$$\frac{X_2 - X_1}{X_{n-1} - X_1} = Z \text{ beobachtet}$$

X_1 = kleinster Wert

X_2 = zweitkleinster Wert

X_n = größter Wert

Man vergleicht nun den beobachteten Z-Wert mit dem Z-Wert der Tabelle und kann nun eine Aussage treffen, ob es sich bei dem untersuchten Wert um einen sog. Ausreißer im statistischen Sinne handelt (23). Zunächst errechneten wir den Mittelwert $\bar{X}$ und die Standardabweichung S für jeden Jahrgang nach Geschlechtern getrennt.

Sind die Werte X_i für $i = 1 \dots n$ sortiert, so gilt

$$X_1 < X_2 < X_{n-1} < X_n$$

ergibt sich für den Mittelwert die Formel

$$\bar{X} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n X_i$$

für die Standardabweichung die Formel

$$S^2 = \frac{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2}{n - 1}$$

Die Ergebnisse sind in Tabelle I und II dargestellt.

Tabelle I

	<u>n</u>	<u>$\bar{x}$</u>	<u>S</u>	<u>Pd</u>
Neugeborene:	21	79.24	29.487	4.002

Knaben:

Alter:

0 - 1	4	131.00	34.273	2.393
1 - 2	15	135.40	33.448	3.229
2 - 3	14	105.93	20.151	2.829
3 - 4	11	100.27	24.033	3.162
4 - 5	19	98.16	27.721	3.860
5 - 6	14	95.93	18.747	3.094
6 - 7	11	89.00	19.318	3.209
7 - 8	4	111.00	35.496	2.423
8 - 9	12	121.25	25.495	3.530
9 - 10	11	101.64	39.383	3.199
10 - 11	7	105.29	16.680	2.878
11 - 12	11	117.36	64.427	3.166
12 - 13	9	125.11	28.233	3.471
13 - 14	3	96.00	6.928	2.707
14	2	95.00	32.526	

Tabelle II

Mädchen:

Alter:	<u>n</u>	<u>$\bar{x}$</u>	<u>S</u>	<u>Pd</u>
0 - 1	2	120.00	82.024	1.414
1 - 2	3	102.--	-	-
2 - 3	3	97.33	21.939	1.732
3 - 4	3	97.--	35.679	1.962
4 - 5	-	-	-	-
5 - 6	11	81.45	17.620	3.405
6 - 7	4	99.75	27.329	2.195
7 - 8	4	89.50	5.507	2.179
8 - 9	7	111.71	39.402	2.842
9 - 10	6	128.00	37.544	2.823
10 - 11	7	125.71	13.634	2.640
11 - 12	3	143.00	47.696	1.992
12 - 13	1	105.--	-	-
13 - 14	4	102.50	23.853	2.892
14	2	86.00	39.598	

2. Untersuchung auf Normalverteilung

Danach war es notwendig, jeden Jahrgang für sich und nach Geschlechtern getrennt auf Normalverteilung zu untersuchen.

Diese nahmen wir nach DAVID und Mitarbeitern vor (42).

Hierbei ist die Prüfgröße $P_d = \frac{R}{S}$;

R - Spannweite (Differenz zwischen kleinstem und
größtem Wert)

S - Standardabweichung

Dabei wird mit Hilfe dieser Prüfgröße in einer Tabelle (42) direkt abgelesen, ob eine Normalverteilung vorliegt oder mit welcher Irrtumswahrscheinlichkeit diese Hypothese verworfen werden muß. Wir stellten mit dieser Methode fest, daß es sich bei zwei Gruppen mit 10%iger Irrtumswahrscheinlichkeit nicht, bei den übrigen 26 sicher um eine Normalverteilung handelt. Bei den beiden fraglichen Jahrgängen, es handelte sich um die 7 bis 8 und 12 bis 13 jährigen Knaben; wir führten eine zweite Prüfung auf Normalverteilung nach R. A. FISCHER durch (17).

Man benutzt hierbei die 3. und 4. Potenz der beobachteten Werte (Schiefe und Exzess).

$$g_1 = \text{Schiefe} = \frac{\sum_{i=1}^n \frac{1}{n-2} (X_i - \bar{X})^3}{n-2}$$

$$\text{Fehler } g_1 = \sqrt{\frac{6 \cdot n \cdot (n-1)}{(n-2) \cdot (n+1) \cdot (n+3)}}$$

$$g_2 = \text{Exzess} = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^4}{n - 3}$$

$$\text{Fehler } g_2 = \sqrt{\frac{24 \cdot n \cdot (n-1)^2}{(n-3)(n-2)(n+3)(n+5)}} \quad (35)$$

Es ergab sich für die Gruppe der 12 - 13 jährigen Knaben:

Schiefe 0,0520 mit einem Fehler von 0,717

Exzess 0,5326 mit einem Fehler von 1,3997

Für die Gruppe der 7 - 8 jährigen Knaben

Schiefe 0,6582 mit einem Fehler von 1,0142

Exzess 1,6075 mit einem Fehler von 2,6186

In beiden Fällen stellte sich heraus, daß der Fehler größer als Schiefe und Exzess ist. Daraus läßt sich der Schluß ziehen, daß es sich auch in diesen beiden Gruppen um eine Normalverteilung handelt.

Es kann also die Aussage gemacht werden, daß die Werte der Aktivität der alkalischen Serumsphosphatase bei Kindern im Alter von 0 - 14 Jahren in Normalverteilung vorliegen.

3. Prüfung auf Gleichheit zwischen den Geschlechtern.

Als nächstes mußte geklärt werden, ob man für die weiteren Untersuchungen die einzelnen Jahrgänge von Mädchen und Jungen gemeinsam betrachten, oder nach Geschlechtern getrennt vorgehen müsse. Aus diesem Grund

fürhten wir mit Hilfe des Student-Tests die Prüfung auf Gleichheit durch (54).

$$t = \frac{M_1 - M_2}{S_M} \cdot \sqrt{\frac{n_1 \cdot n_2}{n_1 + n_2}}$$

$$S_M = \sqrt{\frac{(n_1 - 1) S_1^2 + (n_2 - 1) S_2^2}{n_1 + n_2 - 2}}$$

S_M = mittlere Standardabweichung

M_1 = Mittelwert der ersten Stichprobe

M_2 = Mittelwert der zweiten Stichprobe

S = Standardabweichung

$n_1 + n_2 - 2 = F$ = Freiheitsgrad

Hierfür gilt: bei t_b (beobachtet) größer als t_T (Tafel) wird die Hypothese $M_1 = M_2$ verworfen (18).

Zunächst prüften wir die einzelnen Altersgruppen der Jungen und Mädchen gegeneinander und erhielten die in Tabelle 3 zusammengestellten Ergebnisse. Danach läßt sich folgende Aussage treffen:

Tabelle III

<u>Alter:</u>	<u>Jungen:</u>	<u>Mädchen:</u>		
	<u>$\bar{x}$</u>	<u>$\bar{x}$</u>	<u>F</u>	<u>t</u>
0 - 1	131,00	120.00	4	0.2509
1 - 2	135.40	102.00	16	1.6878
2 - 3	105.93	97.33	15	0.6623
3 - 4	100.27	97.00	12	0.1908
5 - 6	95.93	81.45	23	1.9667
6 - 7	89.00	99.75	13	0.8590
7 - 8	111.00	89.50	6	1.1971
8 - 9	121.25	111.71	17	0.6442
9 - 10	101.64	128.00	15	1.3395
10 - 11	105.29	125.71	12	2.5088
11 - 12	117.36	143.00	12	0.6353
12 - 13	125.11	105.00	8	0.6758
13 - 14	96.00	102.50	5	0.4482
14	95.00	86.00	2	0.2984

In der Gruppe der 1 - 2 Jährigen, der 5 - 6 Jährigen, der 9 - 10 Jährigen und der 10 - 11 Jährigen bestehen signifikante Unterschiede bei beiden Geschlechtern. In den übrigen Jahrgängen konnten wir keine deutlichen Unterschiede ermitteln. Als nächstes faßten wir mehrere Jahrgänge bei den Knaben zusammen und verglichen sie mit den entsprechenden Jahrgängen der Mädchen. Nachdem wir eine Vielzahl von Kombinationen verglichen hatten kamen wir zu folgendem Ergebnis:

	<u>Jungen</u>	<u>Mädchen</u>		
Alter:	$\bar{x}$	$\bar{x}$	F	t
0 - 2	134.47	109.20	22	1.4525
2 - 6	99.90	87.00	73	2.0545
9 - 11	103.06	126.77	29	2.2007

Danach ist die Altersgruppe der 0 - 2 jährigen Knaben von der entsprechenden Altersgruppe der Mädchen, sowie die Gruppe der 2 - 6 Jährigen und 9 - 11 Jährigen voneinander verschieden und gehören nicht zur gleichen Grundgesamtheit.

Aus diesen Ergebnissen läßt sich insgesamt die Notwendigkeit ableiten, die weiteren Untersuchungen nach Geschlechtern getrennt vorzunehmen.

4. Prüfung auf Gleichheit der benachbarten Gruppen.

Bei der Prüfung auf Gleichheit der benachbarten Jahrgangsgruppen erhielten wir folgende Werte:

a) bei den Mädchen:

<u>Altersgruppe</u>	<u>F</u>	<u>t-Wert</u>
0 - 1 1 - 2	3	0.4164
1 - 2 2 - 3	4	0.3684
2 - 3 3 - 4	4	0.0138
3 - 4 5 - 6	12	1.0999
5 - 6 6 - 7	13	1.5453
6 - 7 7 - 8	6	0.7353
7 - 8 8 - 9	9	1.0963
8 - 9 9 - 10	11	0.7590
9 - 10 10 - 11	12	0.5584
10 - 11 11 - 13	10	0.7776
11 - 13 13 - 14 + 14	8	1.6610

Tabelle IV: Prüfung auf Gleichheit benachbarter Jahrgänge bei der Bestimmung der alkalischen Phosphatase bei Mädchen.

Daraus läßt sich sagen, daß zwischen den benachbarten Jahrgängen keine deutlichen Unterschiede bestehen. Andeutungsweise sind sie bei den Jahrgängen der 5 - 6 Jährigen und 6 - 7 Jährigen, sowie den Jahrgängen der 11 - 13 Jährigen und der Altersgruppe der 13 - 14 Jährigen und 14 Jährigen vorhanden.

b) bei den Knaben:

<u>Altersgruppe</u>	<u>F</u>	<u>t-Wert</u>
0 - 1 1 - 2	17	0.2327
1 - 2 2 - 3	27	2.8476
2 - 3 3 - 4	23	0.6403
3 - 4 4 - 5	28	0.2109
4 - 5 5 - 6	31	0.2598
5 - 6 6 - 7	23	0.9052
6 - 7 7 - 8	13	1.5675
7 - 8 8 - 9	14	0.6356
8 - 9 9 - 10	21	1.4304
9 - 10 10 - 11	16	0.2303
10 - 11 11 - 12	16	0.4809
11 - 12 12 - 13	18	0.3342
12 - 13 13 - 14 + 14	12	2.1118

Tabelle V: Prüfung auf Gleichheit benachbarter Jahrgänge bei der Bestimmung der alkalischen Phosphatase bei Knaben.

Hier wird die Hypothese auf Gleichheit zwischen den Jahrgängen der 1 - 2 Jährigen und 2 - 3 Jährigen mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit unter 5 % verworfen. Die Gruppen der 6 - 7 und 7 - 8 Jährigen sind mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit um 10 % voneinander verschieden. Schließlich gehören die 12 - 13 jährigen Knaben der Gruppe der 13 - 14 jährigen Knaben mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von unter 5 % nicht zu einer Grundgesamtheit.

5. Zusammenfassung von Jahrgängen zu Altersgruppen.

Jetzt wurde der Versuch unternommen, Jahrgänge zu Altersgruppen zusammenzufassen, die eine Grundgesamtheit bilden. Nachdem sämtliche mögliche Kombinationen durchgerechnet wurden, kamen wir zu folgenden Ergebnissen:

a) für Knaben

		$\bar{X}$	S	n
I.	von 0 - 2	134.47	32.70	19
II.	von 2 - 7	98.16	22.712	69
III.	von 7 - 13	114.28	38.877	65
IV.	von 13 - 14	95.60	16.994	5

Tabelle VI: Verhalten der alkalischen Phosphatase innerhalb verschiedener Altersgruppen beim männlichen Geschlecht.

Danach gehören die Neugeborenen und die erste Altersgruppe nicht zu einer Grundgesamtheit. Auch die erste und zweite Gruppe sind voneinander verschieden. Die zweite und dritte Gruppe unterscheiden sich ebenfalls voneinander, während ein Unterschied zwischen der III. und IV. Gruppe statistisch nicht gesichert ist.

- b) Bei den Mädchen können, wenn man entsprechend der Knaben einteilt, die folgenden Gruppen gebildet werden:

	n	$\bar{X}$	S
I. von 0 - 2	5	109.20	42.181
II. von 2 - 8	25	89.44	20.847
III. von 8 - 13	25	121.44	33.656
IV. von 13 - 14 und 14	6	97.00	26.974

Tabelle VII: Verhalten der alkalischen Phosphatase
innerhalb verschiedener Altersgruppen beim
weiblichen Geschlecht

Die Tatsache, daß die Grenzen zwischen den einzelnen Gruppen bei den Knaben deutlicher hervortreten als bei den Mädchen ist mit der kleineren Stichprobenzahl bei den Mädchen zu begründen. Besonders erwähnenswert ist, daß die Gruppe II bei den Knaben von den 2 bis einschließlich 7 Jährigen reicht, während sie bei den Mädchen noch die Gruppe der 7 bis 8 Jährigen einschließt.

X. Normalwerte der alkalischen Serumphosphatase

Bei dem Versuch, Normalwerte der Aktivität der alkalischen Serumphosphatase im Kindesalter aufzustellen, erscheint es uns sinnvoll, sich an diese Einteilung der Altersgruppen zu halten. Setzt man die Grenzen der Normalwerte bei plus minus 2 Sigma fest, so ergibt sich für die einzelnen Gruppen:

Neugeborene	20 - 138 mU	
	Knaben	Mädchen
I.	69 - 200 mU	48 - 194 mU
II.	53 - 144 mU	48 - 138 mU
III.	37 - 192 mU	54 - 189 mU
IV.	62 - 130 mU	43 - 151 mU

Tabelle VIII: Verteilung der Normalwerte der alkalischen Phosphatase entsprechend der ermittelten Altersgruppen bei Jungen und Mädchen.

Wie oben bereits erwähnt, klammerten wir 9 Kinder von unseren statistischen Berechnungen aus, weil sie in Bezug auf Größe und Gewicht weit über den Normalwerten des Somatogramms lagen. Die Aktivität der alkalischen Serumphosphatase bei diesen Kindern lag in allen Fällen mehr oder minder deutlich über den von uns ermittelten Normalwerten. Es sind dies bei den Knaben:

Aus der Gruppe I ein Kind mit 265 mU

Aus der Gruppe II fünf Kinder mit 150 mU, 165 mU, 166 mU,
166 mU, 196 mU

Aus der Gruppe III drei Kinder mit 198 mU, 248 mU, 324 mU.

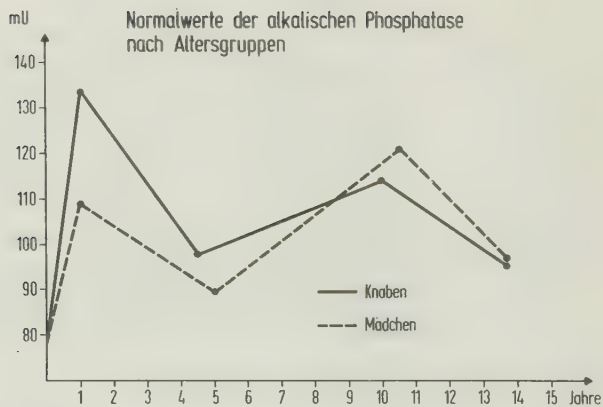


Abb. IV. Normalwerte der alkalischen Phosphatase bei
Kindern nach Altersgruppen

XI. Diskussion:

Die große Streubreite, ersichtlich aus den zum Teil hohen Werten der Standardabweichungen der Einzelwerte innerhalb der Jahrgänge und Altersgruppen mag durch die Vielzahl der Organe zu erklären sein, die an der Bildung der alkalischen Phosphatase beteiligt sind und deren Funktion im Kindesalter einem größeren Wandel unterworfen ist als im Erwachsenenalter. Eine wesentliche Rolle spielen hier sicher die Wachstumsschübe mit erhöhter Osteoblastentätigkeit. Der von uns gefundene Altersverlauf der Enzymaktivität der alkalischen Serumphosphatase entspricht den 1948 von HARRISON gefundenen Werten. Bei VERMEHREN lagen die Pubertätsmaxima bei 17 und 11 Jahren. BESSEY beschrieb sie bei den 14 und 11 Jährigen. In einer neueren Untersuchung fanden G. AHLERT und Mitarbeiter das Pubertätsmaximum bei Knaben im Alter von 13,5 Jahren und bei Mädchen dagegen schon im Alter von 7 Jahren (3). Wie auch in der bisherigen Literatur beschrieben (23, 27, 52) liegen die Werte der alkalischen Serumphosphatase in den Zeiträumen des größten Längenwachstums, nämlich vom 1. bis 3. Lebensjahr und in dem Zeitraum der Vorpubertät bzw. Pubertätsphase etwa im gleichen Bereich.

Mag für die hohe Aktivität des Enzyms der frühkindlichen Phase die Osteoblastentätigkeit verantwortlich sein, so muß der Grund für den erneuten Anstieg der Fermentaktivität im Pubertätsalter in anderen Faktoren gesucht werden. Wir können uns also der Meinung von STAVE (49)

und anderen Autoren (39, 52) nicht anschließen, die die Ursache der erhöhten Aktivität der alkalischen Serumphosphatase ausschließlich in der erhöhten Osteoblasten-tätigkeit suchen. Möglicherweise spielt der hormonelle Einfluß auf die übrigen Organe, in denen die alkalische Phosphatase vorkommt eine wesentliche Rolle. Insgesamt liegen die von uns gefundenen Werte deutlich über den von anderen Autoren genannten. Diese Tatsache mag in dem von uns angewandten Verfahren begründet sein. Aus diesem Grunde können die von uns angegebenen Normalwerte auch nur bei gleicher Methode Gültigkeit haben. In Anbetracht der großen Streubreite der Einzelwerte haben unserer Ansicht nach Normalwerte im Kindesalter im Gegensatz zu denen im Erwachsenenalter insofern eine begrenzte Aussagekraft, weil sie im Zusammenhang mit dem Somatogramm gesehen werden müssen. So lagen z.B. die Werte der Aktivität der alkalischen Serumphosphatase bei 9 Kindern mit stark erhöhtem Somatogramm über den von uns gefundenen Normalwerten, ohne daß man sie deswegen als pathologisch im eigentlichen Sinne bezeichnen könnte. Gemeinsam mit dem klinischen Befund und im Rahmen weiterer Laboruntersuchungen bildet die Aktivität der alkalischen Serumphosphatase im Kindesalter jedoch einen wesentlichen Baustein in der Diagnostik und Differentialdiagnose pädiatrischer und kinderchirurgischer Krankheitsbilder.

XII. Zusammenfassung:

Bei insgesamt 239 gesunden Kindern im Alter von 0 - 14 Jahren und 21 Neugeborenen bestimmten wir mit Hilfe des Autoanalysers die Aktivität der alkalischen Serumphosphatase. Nach Prüfung auf Ausreißer im statistischen Sinne, sowie Ausklammerung derjenigen Kinder, die weit über der 2 Sigmagrenze des Somatogramms lagen, untersuchten wir zunächst auf Normalverteilung:

Dabei stellten wir fest, daß die Werte der Aktivität der alkalischen Serumphosphatase bei Kindern im Alter von 0 - 14 Jahren in Normalverteilung vorliegen. Jetzt wurde getrennt nach Geschlechtern für jeden Jahrgang der Mittelwert und die Standardabweichungen ermittelt. Bei Prüfung auf Gleichheit zwischen den Geschlechtern erschien es uns notwendig, die weiteren Berechnungen nach Geschlechtern getrennt durchzuführen. Als nächstes wurden mehrere Jahrgänge zu Altersgruppen zusammengefaßt, die zu einer Grundgesamtheit gehören. Die Neugeborenen bilden eine Altersgruppe; bei Knaben und Mädchen wurden je 4 Altersgruppen ermittelt. Die erste Altersgruppe erstreckt sich bei Mädchen und Jungen über die Jahrgänge 0 bis 2. Die zweite Altersgruppe reicht bei den Knaben von den 2 bis einschließlich 7 Jährigen. Bei den Mädchen erstreckt sich diese Gruppe dagegen von den 2 bis einschließlich 8 Jährigen.

Die Altersgruppe III bilden bei den Knaben die 7 Jährigen einschließlich der 13 Jährigen. Bei den Mädchen wird sie von den 8 Jährigen bis einschließlich der 13 Jährigen gebildet. Altersgruppe IV wird bei beiden Geschlechtern von den zwischen 13 und 14 Jahre alten und 14-jährigen Kindern gebildet. Für die Knaben sowohl als auch für die Mädchen dieser 4 Altersgruppen wurden die Mittelwerte und die Standardabweichungen bestimmt und danach die Normalwerte für die einzelnen Altersgruppen festgelegt. Die Ergebnisse wurden in Tabellen und Diagrammen aufgezeichnet.

XIII. Literaturangaben

1. Aepli, H.: Schweiz. med. Wschr. 82, 135 (1952)
2. Ahlert, G., H. Platzek, H. Wuschesch u. M. Rattey: Dtsch. Ges.wesen 22, 1042 (1967)
3. Ahlert, G., E. Hofer u. W. Hoffmann: Z. Alternsforsch. 18, 4 (1965)
4. Beckmann, R.: Med. Wschr. 3, 177 (1955)
5. Beckmann, R.: Die Leberkrankheiten, Thieme-Verlag, Stuttgart (1957)
6. Bergmeyer, H.U.: Methoden der enzymatischen Analyse, Weinheim, Verlag Chemie (1962)
7. Bessey, O.A.: Proceedings of the Conference on Methods for Evaluating the Nutritional Status of Mothers, Infants and Children. Detroit (1947); Detroit: Children's Fund of Michigan (1947)
8. Bessey, O.A., C.H. Lowry u. M.J. Brock: J. Biol. Chem. 164, 321 (1946)
9. Bodansky, O.: J. Biol. Chem. 101, 93 (1933)
10. Bourne, G.H.: Biochemistry and Physiology of Bone, New York, Academic Press (1956)
11. Bourne, G.H.: Quart. J. exp. Physiol. med. Sci. 32, 1 (1943)
12. Cleveland F.P., D.F. Richfield, E.A. Gall u. L. Schiff: I. nat. Cancer Inst. 10, 1379 (1950)
13. Delory, G.E. u. E.I. King: Biochem. I. 39, 245 (1945)
14. Deutsch, E. u. G. Geyer: Laboratoriumsdiagnostik Verlag A. Steinkopf, Berlin (1969)
15. Eger, W.: Internist 3, 267 (1962)
16. Fanconi, G. u. A. Wallgren: Lehrbuch der Pädiatrie; 5. Aufl. Schabe u. Co., Stuttgart (1967)
17. Fisher, R.A.: Statistical methods for research workers, 13th ed. Oliver and Boyd, Edinburgh 52 ff (1958)
18. Fisher, R.A. u. F. Yates: Statistical tables for biological, agricultural and medical research. Oliver and Boyd, Edinburgh (1959)
19. Folley, S.I. u. H.D. Kay: Ergebn. Enzymforsch. 5, 159 (1936)

20. Freudenberg, E.: Z. Kinderheilk. 57, 427 (1936)
21. Gautier, E., R. Gautier u. R. Richterich: Helv. paediat. Acta 17, 415 (1962)
22. Gouori, J.: Cell. Comp. Physiol. 17, 71 (1941)
23. Graf, U., H.J. Henning u. K. Stange: Formeln und Tabellen der mathem. Statistik, 2. Aufl. Springer, Berlin, Göttingen, Heidelberg (1966)
24. Graumann, w. u. K. Neumann: Handbuch der Histochemie, Bd. VII-Enzyme, Fischer Stuttgart (1960)
25. Guest, G.M. u. S. Raponort: Physiol. Rev. 21, 410 (1928)
26. Hallmann, L.: Klinische Chemie und Mikroskopie, 10. Aufl., Thieme-Verlag, Stuttgart (1966)
27. Harrison, A.P., C. Roderuck, M. Leshner, M. Kaucher, E.Z. Moyer, W. Lameck u. E.F. Beach: J. Amer. diet. Ass. 24, 503 (1948)
28. Henning, N.: Klinische Laboratoriumsdiagnostik, 3. Aufl., Urban und Schwarzenberg, München, Berlin (1966)
29. Huggings, C. u. P. Talalay: J. Biol. Chem. 159, 399 (1945)
30. Kabath, E.A. u. J. Furth: Amer. J. Path. 17, 303 (1941)
31. King E.J. u. A.R. Armstrong: Canad. med. Ass. J. 31, 376 (1934)
32. Korner, N.H.: J. clin. Path. 15, 195 (1962)
33. Kreutz, F.H.: Ergeb. Labor.-Med. 3, 38 (1967)
34. Langemann, H.: Schweiz. med. Wschr. 79, 138 (1949)
35. Lindner, A.: Statistische Methoden für Naturwissenschaftler, Mediziner und Ingenieure; 4. Aufl. Birhäuser-Verlag, Basel (1964)
36. Plenert, W.: Folia haemat. (Lpz.) 75, 378 (1958)
37. Popper, H. u. F. Schaffner: Die Leber; Struktur und Funktion. Thieme-Verlag, Stuttgart (1961)
38. Rathbun, J.C.: Hypophosphatasia, Amer. J. Dis. Child. 75, 822 (1948)
39. Richterich, R. u. E. Gautier: Schweiz. med. Wschr. 92, 781 (1962)
40. Robinson, R.: Biochem. J. 17, 286 (1923)

41. Rondez, R. u. J.R. Rüttner: Path. Microbiol. 26, 784 (1963)
42. Sachs, L.: Statistische Auswertungsmethoden Springer-Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg, 2. Aufl. (1969)
43. Schmidt, E. u. F.W. Schmidt: Hippokrates 31, 1 (1960)
44. Schmidt, E. u. F.W. Schmidt: Bibl. Gastroenterologica, 4, 15 (1961)
45. Schöndube, W.: Die Erkrankungen der Gallenwege, Enke-Verlag, Stuttgart (1956)
46. Schreier, K. u. H. Wolf: Mschr. Kinderheilk. 98, 221 (1950)
47. Sebesta, D.G., F.J. Bradshaw u. D.L. Prockop: Gastroenterology 47, 166 (1964)
48. Sitzmann, F.C.: Z. Gastroenterologie 6, 418 (1968)
49. Stave, U. u. F. Linneweh: Die physiologische Entwicklung des Kindes, Springer-Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg (1959)
50. Straub, F.B.: Biochemie, Verlag der ungarischen Akademie der Wissenschaften Budapest (1963)
51. Sullivan, T., A.B. Gutman u. E.B. Gutman: J. Urol. 48, 426 (1942)
52. Tanner, J.M.: Wachstum und Reifen des Menschen. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, (1962)
53. Vermehren, E.: Acta med. Scand, 100, 244 (1939)
54. Waerden, van der, B.L.: Mathem. Statistik Springer Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg, 2. Aufl. (1965)
55. Weber, H.: Dtsch. Med. Wschr. 4, 181 (1969)
56. Wilhelm, G.: Z. Kinderheilk. 84, 190 (1964)
57. Willenbockel, U.: Z. Kinderheilk. 91, 190 (1964)

Die statistischen Berechnungen führten wir im medizinischen Rechenzentrum der Universität Erlangen-Nürnberg durch.

Lebenslauf

Am 22. Juni 1939 wurde ich als Sohn des Kaufmanns Arnold Fligge und seiner Ehefrau Maria, geborene Schulz in Allenstein/Ostpreußen geboren.

1945 wurden meine Eltern infolge der Kriegsergebnisse vertrieben und kamen nach Lahr/Schwarzwald. Dort wurde ich 1947 eingeschult. Ab Ostern 1950 besuchte ich das Gymnasium Josephinum zu Hildesheim, wohin meine Eltern 1947 übersiedelt waren. An dieser Schule legte ich am 13. Februar 1959 die Reifeprüfung ab. Nach vier Semestern an der Universität Münster/Westf. begann ich im Sommersemester 1961 das Studium der Medizin an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg. Nach dem Sommersemester 1963 legte ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung, nach dem Wintersemester 1964/65 die ärztliche Vorprüfung ab. Während des klinischen Studiums war ich drei Semester an der Universität Göttingen immatrikuliert. Im Juli 1968 bestand ich das medizinische Staatsexamen an der Universität Erlangen-Nürnberg. Nach Ableistung der Medizinalassistentenzeit erhielt ich am 2. Januar 1970 die Approbation als Arzt.

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990
